

- 2) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. 第87回日本細菌学会総会, 東京, 3月.
- 3) 千葉明生, 佐藤文哉, 水之江義充, 杉本真也. 迅速な非侵襲的バイオフィルムマトリクス抽出法の開発. 第87回日本細菌学会総会. 東京, 3月.
- 4) 小山亮太<sup>1)</sup>, 松下和彦<sup>1)</sup>, 別府諸兄<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>聖マリアンナ医科大), 奥田賢一, 水之江義充. (主題3:骨・関節感染症の基礎, 臨床における最近の進歩) オゾン水の整形外科領域への応用-殺菌力の検討-. 第36回日本骨・関節感染症学会. 横浜, 7月.
- 5) 水之江義充. (学際シンポジウム-バイオフィルム: 私たちをとりまく環境と健康との関わり) バイオフィルム感染症制圧の新たな試み. 第27回 Bacterial Adherence & Biofilm. 東京, 7月.
- 6) 奥田賢一, 杉本真也, 岩瀬忠行, 田嶋亜紀子, 水之江義充. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌バイオフィルムに対するバクテリオシンの殺菌効果. 第27回 Bacterial Adherence & Biofilm. 東京, 7月.
- 7) Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, Okuda K, Tajima A, Iwase T, Chiba S, Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp degrades specific proteins associated with *Staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction. FEMS 2013: 5th Congress of European Microbiologists. Leipzig, July.
- 8) 水之江義充. (特別講演)細菌の多細胞的振る舞い“バイオフィルム”の形成機構の解明と制圧に向けた試み. 第23回日本病態生理学学会. 東京, 8月.
- 9) 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生, 佐藤主税(産総研), 水之江義充. 大気圧走査電子顕微鏡によるバクテリアの多細胞的形態“バイオフィルム”の液中高分解能観察. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月.
- 10) 水之江義充. バイオフィルム感染症の予防・治療法の開発. 第48回緑膿菌感染症研究会. 長崎, 1月.

#### IV. 著 書

- 1) 水之江義充, 岩瀬忠行, 杉本真也, 奥田賢一, 千葉明生. 【感染症症候群(第2版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて-[上]】細菌感染症 グラム陽性球菌感染症 ブドウ球菌感染症 コアグラゼ陰性ブドウ球菌(MRCNSを含む)感染症. 日本臨床:別冊感染症症候群(上). 大阪:日本臨社, 2013. p.44-7.
- 2) 水之江義充. Ⅲ. 細菌学各論 11. ピブリオ属とエロモナス属の細菌 A. ピブリオ属 1. コレラ菌, 2. 非O1コレラ菌. 吉田眞一<sup>1)</sup>, 柳 雄介<sup>1)</sup>, 吉開泰信<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>九州大). 戸田新細菌学. 改訂34版. 東京:南山堂, 2013. p.352-60.

## 環境保健医学講座

教授:柳澤 裕之 生体における必須微量元素の役割, 産業および環境化学物質の毒性(特に中毒性腎症)/変異原性/発癌性, 職場のメンタルヘルス

准教授:須賀 万智 疫学, 予防医学

講師:与五沢真吾 癌予防医学, 細胞生物学, 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 実験医学

1. ナノ物質のCHL/IU細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験および小核試験に関する検討  
ナノ物質の安全性を評価する為に, 単層カーボンナノチューブに引き続き, 酸化亜鉛(ZnO<sub>2</sub>)ナノ粒子について, チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞(CHL/IU細胞)を用いて*in vitro*染色体異常試験および小核試験を行った。その結果, 連続処理法および短時間処理法のいずれにおいても溶媒対照と比較して小核の誘発が認められたが, 染色体異常試験は陰性であった。以上より, 酸化亜鉛ナノ粒子には変異原性があると考えられた。現在, 酸化セレンウム(CeO<sub>2</sub>)ナノ粒子についても検討中である。
2. 亜鉛過剰摂取の血液凝固への影響  
現在の日本人は亜鉛の摂取不足が問題となっており, それを補うためのサプリメント等も販売されている。一方で, 亜鉛サプリメントの適正な用量を守らずに摂取することが危惧される。これまで亜鉛過剰摂取に関する研究報告は少ないが, 我々の先行研究でラットに亜鉛過剰食を摂取させた時に, 出血傾向を示すことを見出している。そこで本研究では, 血液凝固に焦点を当て亜鉛過剰モデルラットの血液凝固系の検討を行った。

#### 3. 環境汚染物質-フッ素における間質性腎症の進展機序の解明

フッ素による環境汚染が問題となっている。フッ素は体内に摂取されると腎臓から排出されるが, 腎機能が低下している場合には排出が低下し毒性が強まる。これまでに糸球体腎炎マウスにフッ素を与えると, 腎臓の病変が悪化することを見出している。しかし, 他の腎障害及び腎臓の部位別のフッ素の毒性の検討は行っておらず報告もない。そこで我々は閉塞性腎症モデルに着目した。このモデルは, 間質性腎症のメカニズムの解明に良く用いられるモデル

である。この尿管閉塞ラットを用いフッ素を与えることで間質性腎症が悪化するかどうかを検討し、腎臓に対するフッ素の毒性を検討した。

#### 4. ヒ素による継世代影響

近年、東南アジアをはじめとした世界各地で、地質由来の無機ヒ素（ヒ素）による慢性中毒が発生し、大きな環境問題となっている。ヒ素による健康影響としては癌に加え、循環器障害や糖尿病への影響だけでなく、胎児期や乳児期のヒ素曝露による健康影響も報告されている。そこで、妊娠中のC3Hマウス（自然肝癌発症マウス）にヒ素を飲水投与すると、生まれた仔（F1）及びその孫（F2）が対照群と比較して高率に肝癌を発症する実験モデルを用いて、ヒ素の標的臓器となり得る肺、腎臓、膀胱及び精巣での影響を検討した。

#### 5. 食品成分による癌細胞の増殖抑制効果についての研究

発癌は食生活と深い関わりがあると考えられている。そこで食品成分や微量元素等による癌予防法の開発を目指し、癌細胞の増殖に及ぼす影響、さらにはその作用機序について、培養細胞を用いて分子レベルで解析している。またその作用機序の特性に応じた効果的な併用法についても検討を行う。特に発癌の過程で亢進し、無秩序な細胞増殖や細胞死抵抗性を介して発癌に大きく関与するMEK/ERK経路や、PI3K/Akt経路などのシグナル伝達経路に着目し、抗癌効果のある食品成分やその組み合わせを見出し、作用機序を明らかにすることで、エビデンスに基づく癌予防法を確立したい。

#### 6. 高気圧曝露における減圧症リスクの研究

減圧に伴う血小板活性化は減圧症リスクの指標と考えられている。我々は、高気圧曝露後の気泡形成レベルと血小板数の変化について調査を行った。436kPa/75分への高気圧曝露後に軽度の気泡が検知された被験者で、血小板数の変化は認められなかった。重症減圧症では血小板凝集に伴う減少が認められることから、血小板数の変化は減圧症リスクではなく減圧症の重篤度に関連していると考えられた。

## II. 疫学・EBM・調査・情報処理

### 1. ヘルスリテラシーの測定ツールの開発

厚生労働科学研究「患者及び医療関係者との医薬品等安全対策情報のリスクコミュニケーションに関する研究」として、ヘルスリテラシーの測定ツール14-item Health Literacy Scale (HLS-14)の妥当性を検証して報告した。

### 2. 健診結果票に関するアンケート調査

日本総合健診医学会の学術奨励助成研究として、WEBアンケート調査を行い、5種類の健診結果票の比較評価から、望ましい健診結果票のあり方を検討して報告した。

### 3. 更年期のQOLに関するアンケート調査

日本女性医学学会のメノポーズ週間の企画として、WEBアンケート調査を行い、更年期のQOLに関係する要因を分析して報告した。

### 4. 自殺死亡のエコロジカル研究

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所（自殺対策総合センター）との共同研究で、二次医療圏別の自殺死亡のデータを用いてマルチレベル分析を行い、高・低リスク地域を分析して報告した。

### 5. L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンの褥瘡における効果

内因性ジペプチドであるL-カルノシンとその亜鉛錯体ポラプレジンの慢性期褥瘡における効果を検証した。両薬剤は、4週間の治療においてはほぼ同等に褥瘡の治療を促進した。また、ポラプレジンによる最長8週間の治療は、有効かつ良好な忍容性を示した。

### 6. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症リスクと血圧変動の関係

2型糖尿病患者を対象とした後ろ向きコホート研究にて、収縮期血圧変動と糖尿病腎症および網膜症発症・進展リスクの関係を解析して報告した。収縮期血圧の変動は平均収縮期血圧値と独立した腎症発症・進展のリスク因子であったが、網膜症には関連がなかった。

### 7. 職場のメンタルヘルス

近年、行政や職場の産業スタッフによるメンタルヘルス対策が実施されている。現在様々なメンタルヘルスの調査票が使用されているが、より具体的な項目を示すことでメンタルヘルス不調を早期に発見し改善することが必要である。メンタルヘルスに影響を及ぼす要因として、性格傾向を含めて検討し、職場におけるメンタルヘルス対策に資することを目的とした。

## 「点検・評価」

### 1. 教育について

教育に関しては、社会医学Ⅱ、臨床基礎医学Ⅰ（中毒学、腫瘍学）、臨床基礎医学Ⅱ（感染症）、臨床疫学の講義を担当した。他のユニットと連携することで学生にとって理解しやすくなったと思われる。

### 2. 研究について

本年度は実験的研究と疫学研究・情報処理の大きく2つの枠組みの中で研究活動は行われた。

実験的研究としては、必須微量元素の生体への影響－特に老化促進要因としての亜鉛欠乏症、インジウム化合物、生活習慣病としての高血圧や糖尿病の発癌リスクアセスメントなどが行われた。これらは、学会発表や論文として公表され研究成果は上がっているものの、来年度も引き続き検討を要する。

疫学研究・情報処理については、地域コホート研究から各種疾患のリスク評価の検討、EBM方法論や実践方法の検討、予防接種の医療経済評価、更年期障害の有病率調査、腹囲と体重と冠危険因子に関する分析、糖尿病患者の疫学的研究、褥瘡に対する亜鉛補充療法の効果、職場のメンタルヘルスに関する研究など幅広い研究が行われ、これらは学会発表や論文として公表されている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-carnosine and its zinc complex (Polaprezinc) on pressure ulcer healing. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(5): 609-16.
- 2) Takao T<sup>1)</sup>, Matsuyama Y (Univ of Tokyo), Yanagisawa H, Kikuchi M<sup>1)</sup>, Kawazu S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Asahi Life Foundation). Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28(2): 185-90.
- 3) Kajihara C, Itoh K (Tokyo Hosp), Agata T (International Univ of Health and Welfare), Suka M, Yanagisawa H. Mental health, job stress, and character traits in Japanese male workers. *Jikeikai Med J* 2013; 60(4): 55-63.
- 4) Kawasaki I, Suzuki Y, Yanagisawa H. Zn deficiency enhances the induction of micronuclei and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine via superoxide radical in bone marrow of zinc-deficient rats. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154(1): 120-6.
- 5) Yanagisawa H, Kawashima T (Kawashima Stomach and Intestines Department Hosp), Furuta S<sup>1)</sup>, Shibasaki Y<sup>1)</sup>, Yotsuya O<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Zeria Pharmaceutical). Plasma zinc disposition in subjects with low zinc levels following administration of Polaprezinc (zinc L-carnosin complex). *Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(4): 185-9.
- 6) 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 新橋成直子, 石塚文平. 更年期女性のQOLに関するアンケート調査. *日女性医会誌* 2013; 20(3): 391-8.
- 7) 鈴木隆司, 須賀万智, 柳澤裕之. 都道府県における自殺死亡率の推移と地域要因の分析. *厚生の指標* 2013; 60(5): 24-9.
- 8) 須賀万智, 小田嶋剛(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター), 杉森裕樹(大東文化大), 中山健夫(京都大). ユーザーテストに基づく望ましい健診結果票のあり方. *総合健診* 2013; 40(6): 593-603.

### II. 総説

- 1) 柳澤裕之. 【高齢者の救急医療－その病態特徴と基本管理－】高齢者外因性の救急疾患と処置 低体温症, 凍瘡・凍傷. *日臨* 2013; 71(6): 1074-8.

### III. 学会発表

- 1) 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 新橋成直子, 石塚文平. 中高年女性の正規・非正規就業とQOL, well-being, 生きがいの関係: メノポーズ週間アンケート調査より. 第86回日本産業衛生学会. 松山, 5月.
- 2) 高尾淑子, 松山 裕, 柳澤裕之, 菊池方利, 河津捷二. 2型糖尿病患者における腎症および網膜症リスクと収縮期血圧のvisit-to-visit variabilityおよびtime-to-effectの関係. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会. 熊本, 5月.
- 3) 木戸尊将, 菅谷ちえ美<sup>1)</sup>, 宮崎 孝(埼玉医科大), 角田正史<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>北里大), 柳澤裕之. (一般講演: C10) フッ素曝露後の尿管閉塞モデルラットに対する骨密度の検討. 第24回日本微量元素学会学術集会. 京都, 6月. [*Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(2): 95]
- 4) 榮 兼作, 縣 俊彦, 上出良一, 柳澤裕之. (一般講演: B4) L-カルノシンおよびその亜鉛錯体ポラプレジンクの褥瘡における効果(第2報). 第24回日本微量元素学会学術集会. 京都, 6月. [*Biomed Res Trace Elements* 2013; 24(2): 66]
- 5) 宮崎 孝<sup>1)</sup>, 高橋里河<sup>1)</sup>, 木村美千代<sup>1)</sup>, 宮嶋由佳<sup>1)</sup>, 野寺 誠<sup>1)</sup>, 竹中恒夫<sup>1)</sup>, 木戸尊将, 柳澤裕之, 鈴木洋通<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>埼玉医科大). (ポスターセッション) 亜鉛欠乏ラットの海馬におけるグルタミン酸デカルボキシルラーゼの発現. 第30回日本微量栄養素学会学術集会. 金沢, 6月.
- 6) 木戸尊将, 角田正史<sup>1)</sup>, 筒井辰也<sup>2)</sup>, 佐々木俊明<sup>2)</sup>, 梅田ゆみ<sup>2)</sup>, 妹尾秀樹<sup>2)</sup>, 柳澤裕之, 朝倉真澄<sup>2)</sup>, 相澤弘治<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>北里大), 福島昭治<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>中災防日本バイオアッセイ研究センター). (学生・若手セッション: SY-03) 多相カーボンナノチューブ13週間全身吸入曝露における雌雄ラットの脾臓中ケモカインによる炎症反応の検討. 第20回日本免疫毒性学会学術大会.

- 東京, 9月. [第20回日本免疫毒性学会学術大会講演要旨集 2013; 85]
- 7) Suka M, Taniuchi A, Igarashi S, Shimbashi N, Ishizuka B. (Free Communications 3: Menopausal Symptoms: O-17) Determinants of quality of life in Japanese middle-aged women: the Menopause Week 2012 questionnaire survey. 5th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. Tokyo, Oct.
- 8) 高見澤重彰, 須賀万智, 柳澤裕之. マルコフモデルを用いたC型肝炎スクリーニングのシミュレーション. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 42]
- 9) 広川恵里沙, 柏原一水, 太田 眞 (大東文化大), 清水英佑 (中央労働災害防止協会), 荒木 均 (常陸大宮保健所), 佐藤芳孝 (常陸太田市), 柳澤裕之. 東京慈恵会医科大学疫学研究学会による茨城県常陸太田市に於ける健康調査と生活習慣改善の取り組み(第6報). 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 27]
- 10) 木戸尊将, 角田正史<sup>1)</sup>, 柳澤裕之, 相澤弘治<sup>1)</sup> (北里大). フッ素水投与による糸球体腎炎発症(ICGN)マウスの尿中フッ素濃度とクレアチニンクリアランスの検討. 第130回成医会総会. 東京, 10月. [第130回成医会総会抄録集 2013; 16]
- 11) 与五沢真吾, 酒井敏行 (京都府立医科大). (ポスター: 新規抗がん物質 (2)) クルクミンの半量体構造をしたデヒドロジゲロンは, 細胞内ROSの増加を伴いつつ, ヒト大腸癌細胞の増殖を抑制する. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 12) 吉岡 崇<sup>1)</sup>, 与五沢真吾, 山田剛司<sup>1)</sup>, 北脇 城<sup>1)</sup>, 酒井敏行<sup>1)</sup> (京都府立医科大). (ポスター: 新規治療薬・転写制御) 子宮体癌細胞に対する新規HDAC阻害剤とPI3K阻害剤併用による相乗的アポトーシス誘導効果の検討. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 10月.
- 13) 望月 徹, 池田知純, 小林伸行, 近藤一博, 宮崎孝<sup>1)</sup>, 鈴木洋通<sup>1)</sup> (埼玉医科大), 柳澤裕之. (一般演題(口演) 1: 基礎・応用研究) 高気圧曝露後の血小板数の変化と疲労. 第48回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会. 東京, 11月.
- 14) 関 良子, 柳澤裕之. (一般演題 18: 中毒・化学物質(D9-5))酸化亜鉛ナノ粒子の変異原性に関する研究. 第61回日本職業・災害医学会学術大会. 東京, 12月. [日職災医学会誌 2013; 61(臨増): 別 143]
- 15) 須賀万智. (メインシンポジウム 3 (市民公開): 変革期の公衆衛生学とヘルスコミュニケーション) 一般市民のヘルスリテラシーと公衆衛生的課題. 第72回日本公衆衛生学会総会. 津, 11月.
- 16) 内匠正太, 柳澤裕之, 野原恵子 (国立環境研究所).  
 パラコート曝露による能動的脱メチル化酵素の発現誘導. 環境ホルモン学会第16回研究発表会. 東京, 12月.
- 17) 須賀万智, 小田嶋剛 (日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター), 杉森裕樹 (大東文化大), 中山健夫 (京大). (一般口演 20: 画像・情報) ユーザーテストに基づく望ましい健診結果票のあり方~健康情報の利用と活用に関するアンケート調査より. 日本総合健診医学会第42回大会. 東京, 1月.
- 18) 須賀万智, 五十嵐中<sup>1)</sup>, 赤沢 学 (明治薬科大), 依田健志<sup>2)</sup>, 石田 博 (山口大), 北澤健文<sup>3)</sup>, 正木尚彦 (国立国際医療研究センター), 八橋 弘 (長崎医療センター), 四柳 宏<sup>1)</sup> (東京大), 池田俊也 (国際医療福祉大学), 佐藤敏彦 (青山学院大), 杉森裕樹<sup>4)</sup>, 早坂信哉<sup>4)</sup> (大東文化大), 長谷川友紀<sup>3)</sup> (東邦大), 平尾智弘<sup>2)</sup> (香川大). 日本のデータに基づくC型肝炎ウイルス感染のマルコフモデルの構築と検診・治療効果の推計. 第24回日本疫学会学術総会. 仙台, 1月.
- 19) 須賀万智, 山内貴史<sup>1)</sup>, 立森久照<sup>1)</sup>, 竹島 正<sup>1)</sup> (国立精神・神経医療研究センター). 自殺死亡と地域特性に関する分析: マルチレベルモデルによる高・低リスク地域の探索. 第24回日本疫学会学術総会. 仙台, 1月.